

Mini Review Efek Hipokolesterolemik Germinated Brown Rice terhadap Penurunan Risiko Penyakit Kardiovaskular

Mini Review Effects of Germinated Brown Rice Hypcholesterolemia on Reducing the Risk of Cardiovascular Disease

Luh Desi Puspareni

Prodi S1 Ilmu Gizi UPN "Veteran" Jakarta
Email : luhdesi@upnvj.ac.id

Abstrak

Latar belakang : Diet merupakan faktor penting pada penyakit kardiovaskular. Germinated brown rice (GBR) dapat dijadikan sebagai opsi diet dalam penatalaksanaan penyakit kardiovaskular. **Tujuan :** untuk menggali efek hipokolesterolemik GBR sebagai upaya penatalaksanaan gizi untuk menurunkan risiko penyakit kardiovaskular dan potensi GBR sebagai bagian penatalaksanaan gizi pada penyakit kardiovaskular. **Metode :** Penelitian ini menggunakan metode literature review. Pemilihan artikel menggunakan database elektronik berupa Scopus, ScienceDirect, Open Access Library (OALIB), Google Scholar, dan Pubmed. Pencarian publikasi dilakukan dengan pembatasan antara tahun 2013 hingga 2015. **Hasil :** Data invitro dan animal experimental menunjukkan bahwa GBR memiliki efek hipokolesterolemik yang dapat menurunkan risiko penyakit kardiovaskular. Senyawa bioaktif GBR seperti γ -aminobutyric acid (GABA), γ -oryzanol, serat pangan, fenolik, vitamin, dan acylated steryl β -glucoside dapat menurunkan profil lipid, meningkatkan regulasi gen yang berperan pada metabolisme kolesterol, dan meningkatkan lipolisis. **Kesimpulan :** konsumsi GBR dapat menurunkan risiko penyakit kardiovaskular.

Kata kunci : hipokolesterol, germinated brown rice, penyakit kardiovaskular

Abstract

Background: Diet is an important factor in cardiovascular disease. Germinated brown rice (GBR) can be used as a dietary option in the management of cardiovascular disease. Invitro data and animal experiments show that GBR has a hypcholesterolemic effect that can reduce the risk of cardiovascular disease. **Objective:** to explore the hypcholesterolemic effects of GBR as an effort to manage nutrition to reduce the risk of cardiovascular disease and the potential for GBR as part of the management of nutrition in cardiovascular disease. **Methods:** This study uses the literature review method. Artikel selection uses an electronic database in the form of Scopus, ScienceDirect, Open Access Library (OALIB), Google Scholar, and Pubmed. Publication searches are conducted with restrictions between 2013 and 2015. **Result :** Invitro data and animal experiments show that GBR has a hypcholesterolemic effect that can reduce the risk of cardiovascular disease. GBR bioactive compounds such as γ -aminobutyric acid (GABA), γ -oryzanol, dietary fiber, phenolics, vitamins, and acylated steryl β -glucoside can be used as lipid profiles, increased gene related to consumption, and increased lipolysis. **Conclusion:** consumption of GBR can reduce the risk of cardiovascular disease.

Keyword : hypcholesterol, germinated brown rice, cardiovascular disease

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular (cardiovascular disease, CVD) merupakan penyebab utama kematian di dunia dan akan tetap demikian bila tidak segera ditindaklanjuti (Go AS *et al*, 2013). Dislipidemia menyebabkan banyak kasus CVD dan sering kali merupakan hasil dari kombinasi beberapa faktor yang merefleksikan sifat kompleks metabolisme lemak dan pengendalian (Leon AS dan Bronas UG, 2009). Dislipidemia merupakan fraksi lipoprotein yang abnormal. Keabnormalan yang terjadi pada umumnya dikarenakan

peningkatan kadar kolesterol total, Low Density Lipoprotein (LDL), penurunan High Density Lipoprotein (HDL), dan trigliserida atau berupa gabungan peningkatan dari beberapa jenis lipoprotein tersebut. Dislipidemia merupakan salah satu penyebab penyakit kardiovaskuler (Mahan LK *et al*, 2008).

CVD merupakan penyebab kematian utama di dunia. Kematian akibat CVD pada tahun 2012 sekitar 17,5 juta, atau sekitar 31% dari total kematian dunia (WHO, 2015). Di Indonesia prevalensi penyakit jantung koroner pada tahun 2013 berdasarkan diagnosis dokter sebesar 0,5% atau sekitar 883.447 orang, gagal jantung 0,13% atau 229.696 orang, stroke 7,0% atau 1.236.825 orang, hipertensi 9,4%, dan diabetes 1,5% (Kemenkes RI, 2014).

CVD lebih banyak dipicu oleh diet dan agen farmakologis konvensional dapat menimbulkan efek samping serius. Statins, obat penurun kolesterol yang paling umum digunakan, berhubungan dengan hepatotoxicity, nephotoxicity, dan peningkatan risiko diabetes (Demyen M *et al*, 2013). Nutraceutical dan makanan fungsional mengendalikan homeostasis kolesterol tengah populer pada preventive health-care (Chen ZY *et al*, 2011); (Scicchitano P *et al*, 2014). Makanan fungsional digunakan pada pencegahan dan penatalaksanaan penyakit kronis seperti CDV karena mengandung komponen bioaktif (Jacobs DR *et al*, 2009). Makanan fungsional dapat memberikan efek yang mendasari metabolic perturbations seperti ketidaknormalan metabolisme kolesterol, stres oksidatif, dan lain-lain. Beras putih (white rice, WR) yang merupakan makanan pokok mayoritas penduduk dunia memiliki indeks glikemik tinggi yang meningkatkan risiko penyakit kronis seperti diabetes dan CVD (Amano Y *et al*, 2004) (Hu G *et al*, 2013). BR (brown rice, BR) dan germinated brown rice (GBR) merupakan bahan makanan kaya zat gizi sebagai alternatif WR dan dapat memperbaiki profil lipid (Imam MU *et al*, 2013).

GBR merupakan bahan makanan yang banyak dikonsumsi di Jepang karena lebih lembut, bergizi, dan lebih cepat matang dalam pemasakan. Selama pengecambahan, kandungan zat gizi BR berubah secara drastis. Enzim hidrolitik teraktivasi dan mendekomposisi pati, polisakarida nonpati, dan protein yang dapat meningkatkan kadar oligosakarida dan asam amino, khususnya γ -aminobutyric acid (Enigining, 2013).

GBR memiliki kemampuan menekan akumulasi lemak pada hewan coba lebih baik dibandingkan Germinated Waxy Brown Rice (GWBR), Germinated Black Rice (GB-R), dan Germinated Waxy Black Rice (GWB-R). Kemampuan GBR dalam menekan hiperlipidemia disebabkan oleh kandungan γ -aminobutyric acid (GABA), vitamin E, dan oryzanol yang merupakan komponen aktif dalam meningkatkan metabolisme lemak. Pemberian GBR selama 7 minggu dapat menurunkan kadar trigliserida dan total kolesterol serta meningkatkan kadar HDL pada mencit (Ho JN *et al*, 2012).

Berdasarkan penelitian Imam dkk (Imam MU *et al*, 2012), diketahui bahwa pengaturan apolipoprotein A1 dan reseptor gen LDL dipengaruhi oleh efek hipokolesterolemik GBR. Efek hipokolesterolemik tersebut disebabkan oleh kandungan Acylated Steryl Glycoside (ASG), γ -aminobutyric acid (GABA), oryzanol, dan ekstrak phenolic GBR yang mengatur nutrigenomik gen tersebut. Selain itu, suplementasi GBR berpengaruh besar dalam meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dan kadar vitamin E, mereduksi peroksidasi lemak, mereduksi enzim hepatic pada kelinci hiperkolesterolemia (Mohd Esa N *et al*, 2011).

Mekanisme hipokolesterolemik GBR terjadi di jaringan adiposa dan hati. GBR menurunkan ukuran adiposa dengan cara meningkatkan lipolisis. Pada saat lipolisis,

Hormone-Sensitive Lipase (HSL) dan Adipose Triglyceride Lipase (ATGL) mengkatabolisme simpanan trigliserida di jaringan adipose (Mohd Esa N *et al*, 2011) (Imam MU *et al*, 2013).

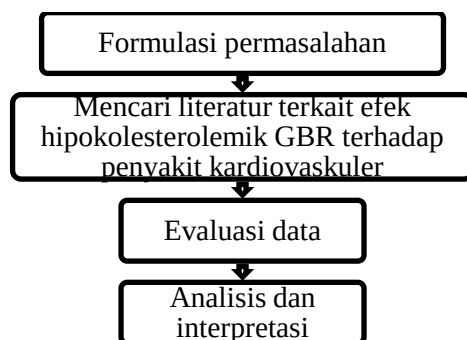
Setelah pemberian GBR selama 7 minggu, berat dan ukuran adiposa sebagai akumulasi lemak di hati berkurang secara signifikan. Dengan demikian serum trigliserida dan kadar kolesterol total dapat direduksi dan serum HDL dapat ditingkatkan (Ho JN *et al*, 2012).

Penelitian ini bertujuan untuk menggali efek hipokolesterolemik GBR sebagai upaya penatalaksanaan gizi untuk menuruterhadap penurunan risiko penyakit kardiovaskuler dan potensi GBR sebagai bagian penatalaksanaan gizi pada penyakit kardiovaskuler.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode literature review. Pemilihan artukel menggunakan database elektronik berupa Scopus, ScienceDirect, Open Access Library (OALIB), Google Scholar, dan Pubmed. Pencarian publikasi dilakukan dengan pembatasan antara tahun 2013 hingga 2015. Untuk mengidentifikasi literatur yang relevan dan mendukung efek hipokolesterolemik GBR pada penyakit kardiovaskular (cardiovascular disease, CVD) untuk direview, penulis melakukan pencarian dengan kata kunci “(germinated brown rice AND hypocholesterolemic effect) AND (germination OR germinated OR bioactive compound) AND (germinated brown rice AND lipid profile) AND (germinated brown rice AND cardiovascular disease)”. Publikasi lainnya diidentifikasi dari referensi publikasi yang ditemukan setelah mencari dari database tersebut. Terdapat beberapa penelitian yang relevan dengan efek hipokolesterolemik GBR pada CVD (data in vitro, animal experiments, dan penelitian klinis) yang melaporkan perubahan perubahan pada senyawa bioaktif BR setelah proses pengecambahan. Setelah mengeluarkan publikasi duplikat dan mereview abstrak, ditemukan 5 publikasi in vitro dan animal experiments yang melaporkan perubahan profil lipid oleh GBR yang relevan dengan CVD dan 8 publikasi yang membahas perubahan senyawa bioaktif pada GBR. Penulis tidak menemukan penelitian klinis yang relevan terhadap efek hipokolesterolemik GBR. Penulis mengkaji kontribusi kontribusi masing-masing publikasi yang diperoleh dan kesesuaiannya dengan topik yang dibahas. Publikasi tersebut kemudian dianalisis dan diringkas sehingga proses hipokolesterolemik GBR dapat terlihat dengan jelas.

Bagan proses literature review dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Proses literature review

HASIL

Perubahan Komposisi Zat Gizi dan Senyawa Bioaktif BR Selama Pengecambahan

BR memiliki senyawa bioaktif yang meningkat kadarnya selama pengecambahan. Perubahan senyawa bioaktif tersebut ditunjukkan pada Tabel 1. Kandungan zat gizi dan senyawa bioaktif GBR bervariasi pada berbagai lama perendaman. Penelitian Cornejo *et al* (2015) menunjukkan bahwa 100 g GBR yang dengan pengecambahan selama 48 jam mengandung $7,81 \pm 0,12$ g protein, $7,72 \pm 0,04$ g lemak, $72,49 \pm 0,51$ g karbohidrat, 230 ± 1 kkal energi, $0,97 \pm 0,02$ g glukosa bebas, $0,81 \pm 0,02$ g asam fitat, 3 mg γ -oryzanol, 37,5 mg gamma-aminobutyric acid (GABA), dan 32 mg total polyphenol contents (TPC).

Penelitian Cáceres *et al* (2014) menggunakan BR Ecuador dan menunjukkan bahwa waktu pengecambahan terbaik adalah selama 48 jam dalam suhu 28°C karena ditemukannya protein terhidrolisis. Kandungan protein berkisar antara 7,3-10,4%, lemak 2,0-4,0%, abu 0,8-1,5%, dan karbohidrat 71,6-84,0%. Total serat pangan meningkat (6,1-13,6%) dengan proporsi serat larut air yang besar, sedangkan asam fitat tereduksi. Kandungan tocopherol GBR berkisar 0,48-1,23 mg/ 100 g dan kandungan tocotrienol GBR berkisar 0,42-0,73 mg/ 100 g. Namun, kandungan tocopherol dan tocotrienol bervariasi sesuai dengan kultivar dan kondisi pengecambahan (Lin YT *et al*, 2015).

Indeks glikemik GBR lebih rendah dibandingkan beras putih. Menurut penelitian Cornejo *et al* (2015), GBR dengan perendaman selama 48 jam menunjukkan indeks glikemik sebesar $37,78 \pm 0,79$, sedangkan indeks glikemik beras putih sebesar $60,10 \pm 3,35$.

Tabel 1 Ringkasan Perubahan Komposisi Zat Gizi dan Senyawa Bioaktif BR Selama Pengecambahan

Referensi	Perubahan Zat Gizi dan Senyawa Bioaktif Utama
Imam <i>et al.</i> , 2013a	ASG ↑, GABA ↑, fenolik ↑, oryzanol ↑
Cáceres <i>et al.</i> , 2014a	Serat pangan ↑, asam fitat ↓, protein terhidrolisis
Cáceres <i>et al.</i> , 2014b	GABA ↑, fenolik ↑, aktivitas antioksidan ↑
Ti <i>et al.</i> , 2014	Fenolik ↑
Imam <i>et al.</i> , 2014	Protein kasar ↓, lemak kasar ↑, abu ↑, karbohidrat ↑
Lin <i>et al.</i> , 2015	α -tocopherol ↑, tocotrienol ↑, ferulat ↑, GABA ↑, γ -oryzanol ↑
Cornejo <i>et al.</i> , 2015	Total protein ↑, lemak ↓, karbohidrat ↓, abu ↓, energi ↑, glukosa bebas ↑, asam fitat ↓, γ -oryzanol ↓, GABA ↑, total polyphenol contents ↑, aktivitas antioksidan ↑, indeks glikemik ↓
Hayat <i>et al.</i> , 2015	GABA ↑
Chungcharoen <i>et al.</i> , 2015	GABA ↑

↑: meningkat, ↓: menurun, ↔: tidak berubah. GABA: *gamma-aminobutyric acid*, ASG: *acylated steryl glycoside*

GABA merupakan senyawa bioaktif yang paling banyak diteliti dan beberapa penelitian menunjukkan adanya peningkatan kadar GABA selama pengecambahan (Imam MU *et al*, 2013); (Cáceres PJ *et al*, 2014); (Lin YT *et al*, 2015); (Hayat A *et al*, 2015); (Chungcharoen T *et al*, 2015). Fenolik dan oryzanol merupakan senyawa bioaktif kedua yang paling banyak dilaporkan perubahannya selama pengecambahan (Imam NU *et al*,

2013); (Caceres PJ *et al*, 2014); (Ti H *et al*, 2014); (Lin Yt *et al*, 2015); (Cornejo F *et al*, 2015).

Penelitian Tentang Mekanisme Hipokolesterolemik pada Penyakit Kardiovaskular

Ringkasan penelitian mengenai mekanisme hipokolesterolemik pada penyakit kardiovaskular ditunjukkan pada tabel 2. Penelitian tersebut menunjukkan perbaikan profil lipid melalui beberapa mekanisme yang dapat menurunkan risiko CVD.

Imam *et al* (2013) melaporkan pemberian beras putih, BR, dan GBR terhadap profil lipid dan regulasi gen tertentu yang terlibat pada metabolisme kolesterol pada tikus diabetes tipe 2. Setelah 28 hari intervensi, diketahui bahwa pada kelompok beras putih memiliki kadar kolesterol dan LDL lebih tinggi serta HDL lebih rendah dibandingkan kelompok BR dan GBR. ASG, GABA, oryzanol, dan ekstrak fenolik dari GBR setelah 24 hari perlakuan terbukti meningkatkan regulasi gen LDL-R tetapi tidak sebaik insulin. ASG, GABA, dan ekstrak fenolik secara signifikan meningkatkan regulasi gen APO A1 lebih baik dibandingkan insulin.

Penelitian Imam *et al* (2013) menunjukkan ekspresi gen PPAR γ pada kultur sel HEP-G2 yang diberi ekstrak GBR (GABA, ASG, dan oryzanol) dengan dosis 50 ppm dan 100 ppm. PPAR γ bertugas mengatur berbagai jalur metabolik pada level transkripsional yang berefek pada metabolisme glukosa, metabolisme protein sintesis kolesterol dan adipositokin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketiga ekstrak menunjukkan peningkatan regulasi gen PPAR γ . Akan tetapi, kombinasi ketika senyawa bioaktif tersebut menunjukkan penurunan regulasi gen PPAR γ yang kemungkinan disebabkan kompetisi antar senyawa bioaktif tersebut yang justru menghambat gen PPAR γ .

GBR dapat memperbaiki berat badan, profil lipid, fungsi hati, fungsi ginjal, dan kapasitas antioksidan. Penelitian Matias *et al* (2019) menunjukkan bahwa pada tikus yang dipicu hiperkolesterolemia yang diberikan GBR selama 4 minggu, terjadi penurunan berat badan, perbaikan profil lipid (penurunan kolesterol total, trigliserida, dan LDL serta peningkatan HDL), penurunan enzim fungsi hati (ALT dan AST), penurunan ureum dan kreatinin, serta perbaikan penanda stres oksidatif (penurunan peroksidasi lemak dan peningkatan produksi antioksidan).

Efek menghambat aktivitas lipase pankreas, adipogenesis, dan lipolisis oleh GBR dipengaruhi pelarut yang digunakan untuk ekstraksi. Pada penelitian Lim *et al* (2014) yang menggunakan berbagai pelarut dalam ekstraksi GBR menunjukkan bahwa penggunaan pelarut *least polar* dan *intermediate polar* menunjukkan efek penghambatan terhadap lipase pankreas, menurunkan akumulasi lemak dengan cara menghambat diferensiasi adiposa, serta menstimulasi lipolisis pada adiposit.

Imam *et al* (2014) melakukan penelitian terhadap efek beras putih, BR, dan GBR terhadap metabolisme kolesterol dan risiko penyakit kardiovaskular pada tikus hiperkolesterolemia. Hasil penelitian menunjukkan bahwa GBR dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki parameter lemak (trigliserida, HDL, dan LDL), menurunkan ox-LDL dan F2-isoprostane, serta mempengaruhi regulasi transkripsi lipoprotein lipase (LPL) hepatic, PPAR γ , adiponektin, AKT, dan ABCA.

Tabel 2 Ringkasan Mekanisme Hipokolesterolemik pada Penyakit Kardiovaskular

Referensi	Jenis Penelitian/ Tujuan	Hasil
Imam <i>et al.</i> , 2013b	Mengkaji efek hipokolesterolemik GBR terhadap peningkatan regulasi gen APOA1 dan LDL-R. Penelitian menggunakan tikus diabetes tipe 2 yang diberikan beras putih, GBR, dan BR kemudian dilakukan pengujian efek makanan tersebut terhadap profil lipid dan regulasi gen yang berperan pada metabolisme kolesterol tersebut.	APO A1↑, LDL-R↑, kolesterol ↓, LDL ↓, HDL ↑, trigliserida ↓
Penelitian Imam <i>et al.</i> , 2013b	Mengkaji efek GBR dan senyawa bioaktif GBR terhadap ekspresi gen PPAR γ . Penelitian menggunakan kultur sel HEP-G2 yang diberi ekstrak GBR (GABA, ASG, dan oryzanol).	regulasi ekspresi gen PPAR γ ↑
Matias <i>et al.</i> , 2014	Mengkaji efek GBR terhadap perubahan berat badan, profil lipid, fungsi hati, fungsi ginjal, dan kapasitas antioksidan terhadap tikus yang dipicu hiperkolesterolemia.	Total kolesterol ↓, trigliserida ↓, LDL ↓, HDL ↑, ALT ↓, AST ↓, Ureum dan kreatinin ↓, peroksidase lemak ↓, produksi antioksidan ↑
Lim <i>et al.</i> , 2014	Mengkaji efek ekstrak GBR terhadap lipase pankreas, adipogenesis, dan lipolisis pada adiposit 3T3-L1. GBR diekstrak dengan berbagai pelarut dengan ultrasound-assisted. Aktivitas pankreas dideterminasi secara spektrofotometri. Adipogenesis dan lipolisis diuji dalam adiposit 3T3-L1 terdiferensiasi dengan menggunakan <i>Oil Red O staining</i> dan pengukuran pengeluaran gliserol.	Lipase pankreas ↓, akumulasi lemak ↓, lipolisis ↑
Imam <i>et al.</i> , 2014	Mengkaji pengaruh GBR dalam mengatur metabolisme kolesterol hepatik dan risiko CVD pada tikus hiperkolesterolemia. Tikus hiperkolesterolemia diberi beras putih, BR, dan GBR dibandingkan dengan tikus normal, tikus dengan diet tinggi lemak, dan tikus yang diberi simvastatin.	Berat badan ↓, total kolesterol ↓, trigliserida ↓, LDL ↓, HDL ↑, ox-LDL ↓, dan F ₂ -isoprostane ↓, LPL ↓, PPAR γ ↓, AKT1 ↑, AKT3 ↑, ABCA ↑, adiponektin ↑

↑: meningkat, ↓: menurun. APO A1: apolipoprotein A1; LDL-R: *low-density lipoprotein receptor*; PPAR γ : *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*; LDL: *low-density lipoprotein*; ox-LDL: *oxidized LDL*; HDL: *high-density lipoprotein*; LPL: *lipoprotein lipase*; AKT: *v-akt murine thymoma viral oncogene homologue*; ABCA: *ATP-binding cassette*

PEMBAHASAN

GBR dapat menurunkan risiko CVD melalui perbaikan penanda CVD yang meliputi stres oksidatif, kelebihan berat badan, dan profil lipid (Hayat A *et al*, 2015). Berdasarkan penelitian Lim *et al* (2014), ekstrak GBR dengan pelarut polar rendah dan menengah menunjukkan penghambatan lipase pankreas, menekan adipogenesis, dan menstimulasi lipolisis pada adiposa 3T3-L1. Hal ini menunjukkan bahwa GBR memiliki potensi nutraceutical pada penatalaksanaan dan atau pencegahan obesitas.

Indeks glikemik GBR yang rendah karena mengandung serat yang tinggi dapat mencegah penyakit yang berhubungan dengan kontrol glikemik, misalnya obesitas, diabetes, dan hiperlipidemia (Cornejo F *et al*, 2015). Indeks glikemik yang rendah dapat meningkatkan rasa kenyang dan memelihara sensitifitas insulin dengan meminimalisasi sekresi insulin postprandial (Imam *et al*, 2014).

Efek hipokolesterolemik GBR kemungkinan disebabkan oleh kandungan senyawa bioaktif seperti GABA, γ -oryzanol, acylated steryl glycoside (ASG), senyawa fenolik, serat pangan, vitamin, dan mineral (Imam *et al*, 2013). Kandungan senyawa bioaktif tersebut memicu penurunan berat badan dan perbaikan profil lipid sehingga dapat menurunkan risiko terjadinya CVD melalui perbaikan metabolisme dan dislipidemia (Imam *et al*, 2014).

γ -aminobutyric acid (GABA) merupakan neurotransmitter inhibitor utama dalam sistem syaraf pusat. GABA dapat diperoleh secara endogen maupun eksogen. Dari endogen, tubuh dapat memproduksi GABA dari dekarboksilasi asam amino yang dimetabolisme menjadi semidialdehid suksinat pada neuron (Jin Z *et al*, 2013). Sumber eksogen GABA adalah dari bahan makanan, misalnya GBR.

GBR mengandung GABA dalam jumlah besar yang meningkatkan efektivitas GBR dalam menurunkan kolesterol (12). GABA dan GABA receptor agonist (topimarate) dapat mengembalikan metabolisme kolesterol makrofag pada kondisi normal dengan mengatur ekspresi macrophage cholesterol-metabolism protein sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol (Yang Y *et al*, 2014).

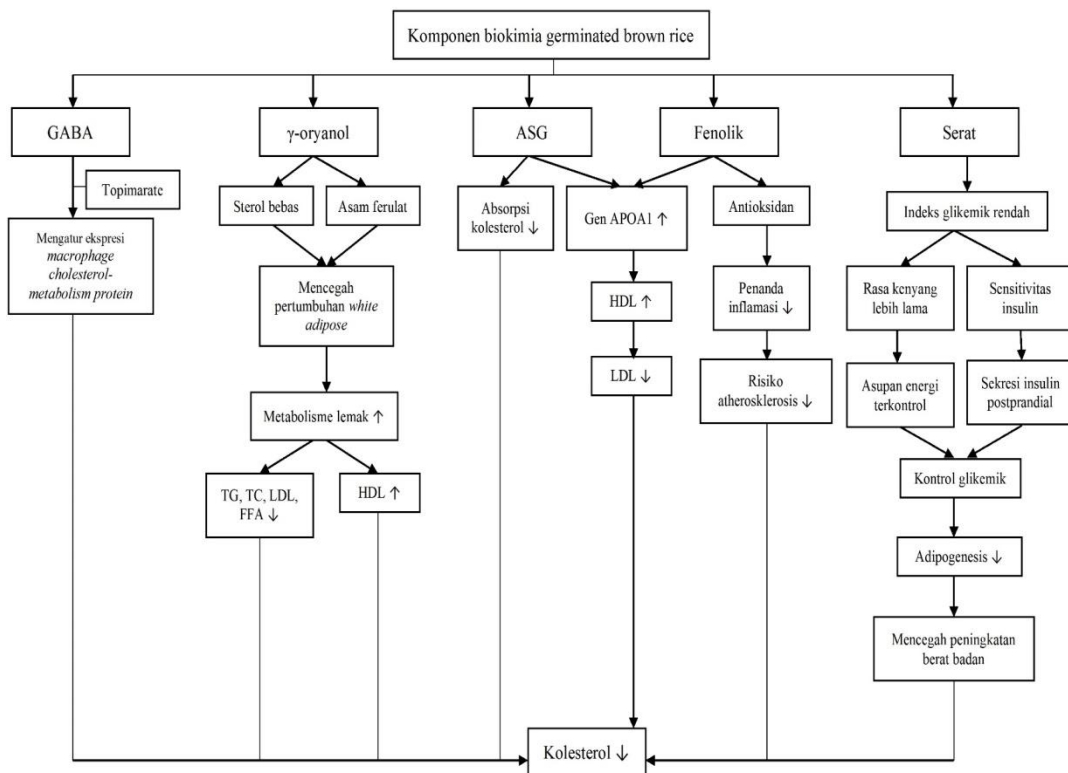
GABA juga berpotensi sebagai terapi atherosklerosis. GABA menstimulasi ekspresi macrophage cholesterol-efflux-protein. Hal ini menyebabkan penghambatan migrasi monosit dan pembentukan foam sel makrofag. GABA menurunkan produksi sitokin proinflamasi utama seperti TNF- α , IL-6, dll yang memicu ekspresi lesi atherosklerotik dan mengatur respon imun terhadap atherosklerosis (Yang Y *et al*, 2013). GABA dan topimarate melemahkan produksi ox-LDL-induced TNF- α (Yang Y *et al*, 2014).

Kandungan γ -oryzanol dalam GBR memberikan efek hipokolesterolemik yang kuat, terlebih GBR memiliki kandungan γ -oryzanol dengan jumlah besar (B. Ghatak S *et al*, 2011). γ -oryzanol dapat mencegah peningkatan berat badan dan massa jaringan adiposa (Wang O *et al*, 2015).

γ -oryzanol dapat dihidrolisis menjadi metabolitnya (sterol bebas dan asam ferulat) oleh ester kolesterol (Mandak E *et al*, 2012). Asam ferulat memiliki efek menguntungkan terhadap perbaikan penyakit yang dipicu oleh radikal bebas, seperti Alzheimers, kanker, CVD, diabetes melitus, dan penyakit kulit (Mancuso C *et al*, 2014). Setelah diabsorpsi, γ -oryzanol akan terdistribusi secara luas dalam tubuh, khususnya dalam plasma kemudian memberikan efek menurunkan profil lipid. γ -oryzanol dalam bentuk metabolitnya

mencegah pertumbuhan jaringan adiposa putih dan meningkatkan metabolisme lemak (Kobayashi E *et al*, 2019). γ -oryzanol dan asam ferulat mampu menurunkan kadar trigliserida, kolesterol total, LDL, dan asam lemak bebas serta meningkatkan kadar HDL pada tikus yang diberikan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa. γ -oryzanol menurunkan ekspresi stearoyl coenzyme-A desaturase-1 (SCD-1). SCD-1 merupakan enzim yang mengatur sintesis asam lemak yang kemudian akan dikonversikan menjadi trigliserida dan disimpan di hepatosit (Wang O *et al*, 2015).

ASG memiliki efek hipokolesterolemik dengan mempengaruhi regulasi absorpsi kolesterol sehingga menurunkan risiko CVD (36). Senyawa fenolik juga memiliki efek hipokolesterolemik dalam perannya sebagai antioksidan (Srinivasan M *et al*, 2007).



Gambar 2. Mekanisme Efek Hipokolesterolemik Kandungan Bioaktif GBR

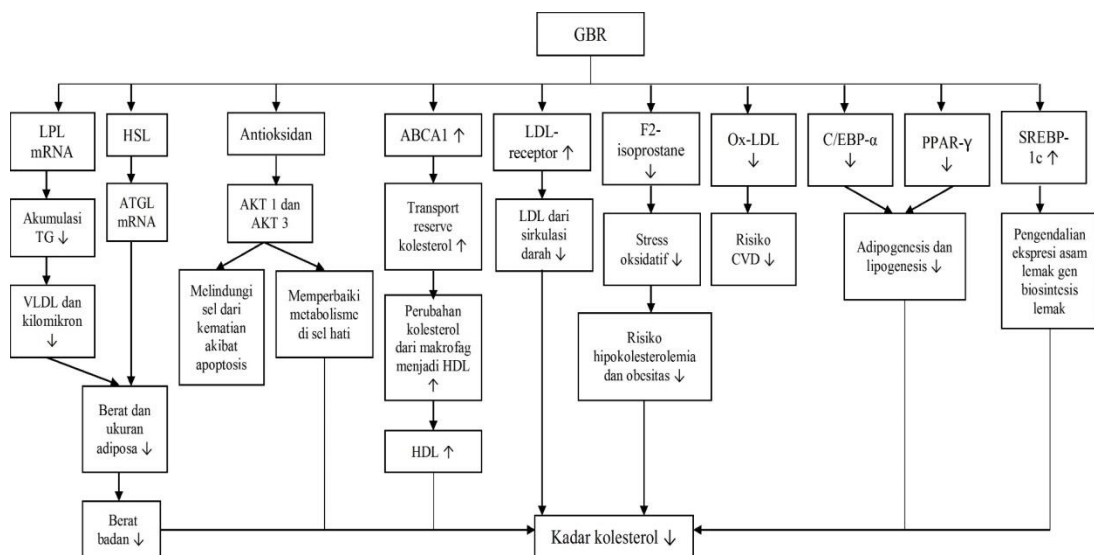
(GABA: γ -amino butyric acid; ASG: acylated steryl glycoside; APOA1: apolipoprotein A1; TG: triglycerides; TC: total cholesterol; LDL: low density lipoprotein; FFA: free fatty acid; HDL: high density lipoprotein)

Kombinasi oryzanol, tocopherol, dan asam lemak tidak jenuh tunggal menunjukkan efek hipokolesterolemik yang lebih baik (Mohd. EN *et al*, 2011). Pada studi in vitro menunjukkan kemampuan ASG dan fenolik dalam meningkatkan gen APOA1 lebih baik dibandingkan insulin (Imam MU *et al*, 2013). Ringkasan mekanisme efek hipokolesterolemik kandungan bioaktif GBR dapat dilihat pada Gambar 2.

Lipoprotein lipase (LPL) merupakan enzim yang penting pada akumulasi trigliserida (TG), yakni menghidrolisis TG yang kaya akan lipoprotein seperti very low density lipoprotein (VLDL) dan kilomikron serta menyediakan substrat untuk penyerapan asam lemak menuju jaringan adiposa. Pemberian GBR dapat menurunkan ukuran adiposa secara signifikan (Benkalfat B *et al*, 2011). Lipolisis (katabolisme terkoordinasi TG yang

tersimpan pada lipid droplets) menghasilkan asam lemak, digliserida (DG), dan monogliserida (MG) (Zechner R *et al*, 2009). HSL dan ATGL mRNA diekspresikan di adiposit dan mengkoordinasi katabolisme TG di jaringan adiposa. HSL merupakan lipase DG primer, yang mengkatalisis rate-limiting step pada hidrolisis DG. ATGL merupakan lipase penting yang bertanggung jawab menghidrolisis asam lemak pertama dari TG. Berdasarkan penelitian Ho *et al* (2012) dan Imam *et al* (2014), pemberian GBR dapat menurunkan kadar LPL mRNA secara signifikan. Sebaliknya, ekspresi HSL dan ATGL mRNA secara signifikan meningkat di jaringan adiposa (Ho *et al*, 2012). Hasil tersebut menunjukkan bahwa pemberian GBR dapat menurunkan berat dan ukuran epididimis jaringan adiposa melalui downregulasi LPL serta upregulasi HSL dan ATGL.

GBR memiliki efek antiobesitas dengan mengurangi akumulasi lemak pada hati dan jaringan adiposa. Selain itu, GBR mengurangi kadar TG dan total kolesterol (TC) serum serta meningkatkan serum HDL (Ho *et al*, 2012). Penurunan berat badan berhubungan dengan peningkatan kadar HDL. GABA, vitamin E, dan oryzanol merupakan komponen dalam GBR yang kemungkinan memiliki kemampuan dalam memperbaiki metabolisme lemak, akan tetapi perannya sebagai antiobesitas dan menurunkan hiperlipidemia belum jelas (Ho *et al*, 2012)



Gambar 3. Mekanisme Efek Hipokolesterolemik GBR Secara Umum

(LPL-mRNA: *lipoprotein lipase messenger-ribonucleic acid*; HSL: *hormone-sensitive lipase*; ABCA1: *ATP-binding cassette-1*; LDL-receptor: *low density lipoprotein-receptor*; ox-LDL: *oxidized-low density lipoprotein*; C/EBP-α: *CCAAT/enhancer-binding protein-α*; PPAR-γ: *peroxisome proliferator-activated receptor-γ*; SREBP-1c: *sterol regulatory element-binding protein-1c*; TG: *triglycerides*; VLDL: *very low density lipoprotein*; ATGL: *adipose triglyceride lipase*; AKT1: *RAC-α serine/threonine-protein kinase*; AKT3: *RAC-γ serine/threonine-protein kinase*; HDL: *high density lipoprotein*; CVD: *cardiovascular disease*)

GBR dapat menurunkan ekspresi faktor transkripsi yang penting pada adipogenesis (C/EBPα, PPAR-γ, SREBP-1c, dan FAS) dalam jaringan adiposa (Ho *et al*, 2012). C/EBPα dan PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) paling banyak ditemukan di jaringan adiposa dan merupakan kunci adipogenesis serta faktor transkripsi lipogenesis. SREBP-1c dikeluarkan di hati dan merupakan regulator kunci pada lipogenesis jaringan adiposa melalui pengendalian ekspresi asam lemak gen biosintesis seperti FAS dan acetyl CoA carboxylase (ACC). PPAR-γ merupakan regulator sentral adipogenesis dan berperan penting pada pembentukan jaringan lemak sehingga ekspresinya meningkat pada penderita obesitas (Pettinelli P *et al*, 2011).

Stres oksidatif mempengaruhi terjadinya dan perkembangan CVD (Strobel NA *et al*, 2011). F2-isoprostane adalah penanda biologis yang paling relevan terhadap stres oksidatif *in vivo* dan berhubungan dengan faktor risiko diabetes melitus, hiperkolesterolemia, dan obesitas (Davi G *et al*, 2004). Oxidized LDL (ox-LDL) membawa risiko lebih tinggi pada CVD dibandingkan LDL dan penurunan kadar ox-LDL merupakan faktor penting pada pengaturan risiko CVD. GBR dapat menurunkan F2-isoprostane dan ox-LDL secara signifikan (Imam NU *et al*, 2014) yang kemungkinan disebabkan oleh kapasitas antioksidan GBR (Imam NU *et al*, 2012). Stres oksidatif berhubungan dengan obesitas dan risiko CVD (De Marchi E *et al*, 2013). Penurunan berat badan berkontribusi pada penurunan kadar stres oksidatif akibat kapasitas antioksidan GBR (Imam NU *et al*, 2014).

GBR memiliki kemampuan downregulasi gen PPAR- γ Imam NU *et al* (2014); Imam NU *et al*, 2013) yang juga berkontribusi pada efek antiobesitas GBR (De Marchi E *et al*, 2013). GBR dapat meningkatkan regulasi AKT1, AKT3, ABCA1, adiponektin Imam NU *et al* (2014) dan APOA1 (Imam NU *et al*, 2013). Aktivasi AKT (v-akt murine thyroma viral oncogene homologue) oleh antioksidan dapat melindungi sel melawan kematian sel akibat apoptosis (Wang J *et al*, 2013). Upregulasi AKT1 dan AKT3 dapat memperbaiki metabolisme sel hati (Imam NU *et al*, 2014). Adiponektin merupakan faktor yang berasal dari adiposa yang bertanggung jawab untuk meningkatkan metabolisme asam lemak dan glukosa serta mengurangi inflamasi dan apoptosis. Downregulasi adiponektin berhubungan dengan peningkatan risiko CVD. ABCA1 (ATP-binding cassette 1) terlibat dalam transport reserve kolesterol yang mengubah kolesterol dari makrofag menjadi molekul HDL yang kemudian ditransportasikan ke hati untuk dimetabolisme. Karena itu ABCA1 hepatic berperan penting terhadap pembentukan HDL (Oram JF *et al*, 2006). APOA1 merupakan komponen primer dari HDL (Imam NU *et al*, 2013). Peningkatan regulasi APOA1 (apolipoprotein A1) berperan pada efek hipokolesterolemik GBR pada tikus diabetes tipe 2 menurut Imam NU *et al*, (2013) melalui peningkatan kadar HDL (Imam NU *et al*, 2013).

Mekanisme lain mengenai efek hipokolesterolemik GBR adalah melalui peningkatan regulasi gen LDL receptor (LDL-R). LDL-R bertugas mengurangi LDL dari sirkulasi darah. Pemberian GBR dapat meningkatkan ekspresi gen LDL-R pada tikus secara signifikan. (Imam NU *et al*, 2013). Ringkasan mekanisme efek hipokolesterolemik GBR secara umum dapat dilihat pada Gambar 3.

KESIMPULAN DAN SARAN

GBR memiliki efek hipokolesterolemik yang dapat menurunkan risiko CVD dengan cara memperbaiki profil lipid, meningkatkan regulasi gen yang memetabolisme kolesterol, dan meningkatkan lipolisis. Saran Bagi Peneliti Selanjutnya Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek hipokolesterolemik GBR terhadap subjek manusia serta pengkajian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian GBR terhadap metabolic syndrome lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Amano Y, Kawakubo K, Lee JS, Tang AC, Sugiyama M, Mori K. Correlation between dietary glycemic index and cardiovascular disease risk factors among Japanese women. *Eur J Clin Nutr*. 2004;
- B. Ghatak S, J. Panchal S. Gamma-Oryzanol – A Multi-Purpose Steryl Ferulate. *Curr Nutr Food Sci*. 2011;
- Brufau G, Canela MA, Rafecas M. Phytosterols: physiologic and metabolic aspects related to cholesterol-lowering properties. *Nutrition Research*. 2008.
- Cáceres PJ, Martínez-Villaluenga C, Amigo L, Frias J. Assessment on proximate composition, dietary fiber, phytic acid and protein hydrolysis of germinated Ecuatorian brown rice. *Plant Foods Hum Nutr*. 2014;
- Cáceres PJ, Martínez-Villaluenga C, Amigo L, Frias J. Maximising the phytochemical content and antioxidant activity of Ecuadorian brown rice sprouts through optimal germination conditions. *Food Chemistry*. 2014.
- Chen ZY, Ma KY, Liang Y, Peng C, Zuo Y. Role and classification of cholesterol-lowering functional foods. *Journal of Functional Foods*. 2011
- Chungcharoen T, Prachayawarakorn S, Tungtrakul P, Soponronnarit S. Effects of germination time and drying temperature on drying characteristics and quality of germinated paddy. *Food Bioprod Process*. 2015;
- Cornejo F, Cáceres PJ, Martínez-Villaluenga C, Rosell CM, Frias J. Effects of germination on the nutritive value and bioactive compounds of brown rice breads. *Food Chem*. 2015;
- Davì G, Falco A, Patrono C. Determinants of F2-isoprostane biosynthesis and inhibition in man. *Chemistry and Physics of Lipids*. 2004.
- Demyen M, Alkhaloufi K, Prysopoulos NT. Lipid-lowering agents and hepatotoxicity. *Clinics in Liver Disease*. 2013.
- De Marchi E, Baldassari F, Bononi A, Wieckowski MR, Pinton P. Oxidative stress in cardiovascular diseases and obesity: Role of p66Shc and protein kinase C. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013.
- Engineering Aspects of Cereal and Cereal-Based Products. *Engineering Aspects of Cereal and Cereal-Based Products*. 2016.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013.
- Hayat A, Jahangir TM, Khuhawar MY, Alamgir M, Hussain Z, Haq FU, et al. HPLC determination of gamma amino butyric acid (GABA) and some biogenic amines (BAs) in controlled, germinated, and fermented brown rice by pre-column derivatization. *J Cereal Sci*. 2015;
- Ho JN, Son ME, Lim WC, Lim ST, Cho HY. Anti-obesity effects of germinated brown rice extract through down-regulation of lipogenic genes in high fat diet-induced obese mice. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2012;
- Hu G, Yu W. Binding of cholesterol and bile acid to hemicelluloses from rice bran. *Int J Food Sci Nutr*. 2013;
- Imam MU, Musa SNA, Azmi NH, Ismail M. Effects of white rice, brown rice and germinated brown rice on antioxidant status of type 2 diabetic rats. *Int J Mol Sci*. 2012;
- Imam MU, Ismail M, Omar AR, Ithnin H. The hypocholesterolemic effect of germinated brown rice involves the upregulation of the apolipoprotein A1 and low-density lipoprotein receptor genes. *J Diabetes Res*. 2013;
- Imam MU, Ismail M, Ithnin H, Tubesha Z, Omar AR. Effects of germinated brown rice and its bioactive compounds on the expression of the peroxisome proliferator-activated receptor

- gamma gene. *Nutrients*. 2013;
- Imam MU, Ishaka A, Ooi DJ, Zamri NDM, Sarega N, Ismail M, et al. Germinated brown rice regulates hepatic cholesterol metabolism and cardiovascular disease risk in hypercholesterolaemic rats. *J Funct Foods*. 2014;
- Jacobs DR, Gross MD, Tapsell LC. Food synergy: An operational concept for understanding nutrition. In: *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009.
- Jin Z, Mendu SK, Birnir B. GABA is an effective immunomodulatory molecule. *Amino Acids*. 2013.
- Kemenkes.RI. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Infodatin. 2014;
- Kobayashi E, Ito J, Shimizu N, Kokumai T, Kato S, Sawada K, et al. Evaluation of γ -oryzanol accumulation and lipid metabolism in the body of mice following long-term administration of γ -oryzanol. *Nutrients*. 2019;
- Leon AS, Bronas UG. Dyslipidemia and Risk of Coronary Heart Disease: Role of Lifestyle Approaches for Its Management. *American Journal of Lifestyle Medicine*. 2009.
- Lim SM, Goh YM, Kuan W Bin, Loh SP. Effect of germinated brown rice extracts on pancreatic lipase, adipogenesis and lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *Lipids Health Dis*. 2014;
- Lin YT, Pao CC, Wu ST, Chang CY. Effect of different germination conditions on antioxidative properties and bioactive compounds of germinated brown rice. *Biomed Res Int*. 2015;
- Mahan LK, Escott-Stump S. Krause's, Food and Nutrition Therapy, International Edition. Krause's, Food and Nutrition Therapy. 2008.
- Mancuso C, Santangelo R. Ferulic acid: Pharmacological and toxicological aspects. *Food and Chemical Toxicology*. 2014.
- Mandak E, Nyström L. Steryl ferulates, bioactive compounds in cereal grains. *Lipid Technol*. 2012;
- Matias FB, Wen Q, Wen L, Li R, Tu D, He S, et al. HYPOCHOLESTEROLEMIC AND ANTI-OXIDATIVE PROPERTIES OF GERMINATED BROWN RICE (GBR) IN HYPERCHOLESTEROLEMIA-INDUCED RATS. *J Microbiol Biotechnol Food Sci*. 2019;
- Mohd. Esa N, Abdul Kadir KK, Amom Z, Azlan A. Improving the lipid profile in hypercholesterolemia-induced rabbit by supplementation of germinated brown rice. In: *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2011.
- Oram JF, Vaughan AM. ATP-binding cassette cholesterol transporters and cardiovascular disease. *Circulation Research*. 2006.
- Pettinelli P, Videla LA. Up-regulation of PPAR- γ mRNA expression in the liver of obese patients: An additional reinforcing lipogenic mechanism to SREBP-1c induction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;
- Scicchitano P, Cortese F, Ricci G, Carbonara S, Moncelli M, Iacoviello M, et al. Ivabradine, coronary artery disease, and heart failure: Beyond rhythm control. *Drug Design, Development and Therapy*. 2014.
- Srinivasan M, Sudheer AR, Menon VP. Ferulic acid: Therapeutic potential through its antioxidant property. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2007.
- Strobel NA, Fassett RG, Marsh SA, Coombes JS. Oxidative stress biomarkers as predictors of cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology*. 2011.
- Ti H, Zhang R, Zhang M, Li Q, Wei Z, Zhang Y, et al. Dynamic changes in the free and bound phenolic compounds and antioxidant activity of brown rice at different germination stages. *Food Chem*. 2014;
- Wang O, Liu J, Cheng Q, Guo X, Wang Y, Zhao L, et al. Effects of ferulic acid and γ -Oryzanol on high-fat and high-fructose diet-induced metabolic syndrome in rats. *PLoS One*. 2015;
- Wang J, Chen Y, Zhang W, Zheng G, Meng S, Che H, et al. Akt activation protects liver cells from apoptosis in rats during acute cold exposure. *Int J Biol Sci*. 2013;
- WHO. Media centre - Cardiovascular Diseases (CVDs). fact sheet N 317. 2015;

- Yang Y, Lian YT, Huang SY, Yang Y, Cheng LX, Liu K. GABA and topiramate inhibit the formation of human macrophage-derived foam cells by modulating cholesterol-metabolism-associated molecules. *Cell Physiol Biochem*. 2014;
- Yang Y, Luo H, Cheng LX, Liu K. Inhibitory role for GABA in atherosclerosis. *Med Hypotheses*. 2013;
- Zechner R, Kienesberger PC, Haemmerle G, Zimmermann R, Lass A. Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores. *Journal of Lipid Research*. 2009.